



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 197 01 758 A 1

⑯ Int. Cl. 6:  
**C 07 C 69/66**

C 07 C 59/00  
C 07 C 235/02  
C 07 C 255/11  
C 07 C 67/30  
C 07 C 51/347  
C 07 D 493/04  
C 07 D 263/20  
// C07F 1/00,3/02,  
3/06,13/00,15/00,  
C07D 303/12

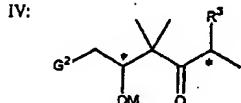
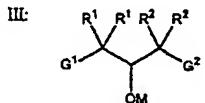
DE 197 01 758 A 1

⑯ Anmelder:  
Wessjohann, Ludgar A., Dr., 47533 Kleve, DE

⑯ Erfinder:  
Wessjohann, Ludger A., Dr., 47533 Kleve, DE;  
Gabriel, Tobias, 80803 München, DE

⑯ Epothilone-Synthesebausteine

⑯ Die Erfindung betrifft Strukturelemente, geeignet für die Herstellung von Epothilonen und deren Derivaten. Die Erfindung betrifft weiterhin die Herstellung dieser Strukturelemente, wobei das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel III, insbesondere der Formel IV ist.



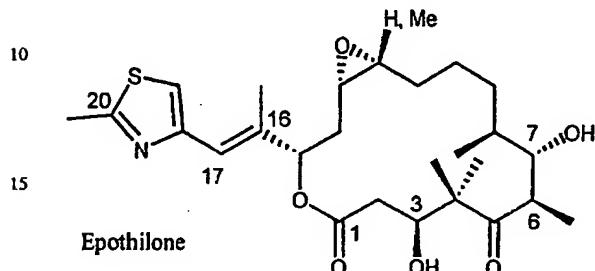
DE 197 01 758 A 1

BEST AVAILABLE COPY

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Strukturelemente, geeignet für die Herstellung von Epothilonen und deren Derivaten. Die Erfindung betrifft weiterhin die Herstellung dieser Strukturelemente.

5 Epithilone sind Naturstoffe mit außergewöhnlicher biologischer Wirkung, z. B. als Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide, insbesondere verfügen sie über taxolähnliche Eigenschaften und übertriften Taxol in einigen Tests noch an Aktivität.



20 Epothilone zeichnen sich durch einen Aldolbereich (C1–C7) aus, der an C3 eine Alkoholfunktion trägt, die unter bestimmten Bedingungen zur Retroaldolreaktion neigt, insbesondere bezüglich der C3–C4-Bindung. Voraussetzung für eine Retroaldolreaktion ist eine Akzeptorgruppe, üblicherweise eine Carbonylgruppe in Position 1 oder bevorzugt 5. Besonders leicht verlaufen Retroaldolreaktionen, wenn sich an C2 oder C4 zudem Substituenten befinden, die die sterische Spannung erhöhen und/oder das Enolat der Retroreaktion elektronisch stabilisieren. In den Epothilonen ist dies eine Dimethylgruppe an C4.

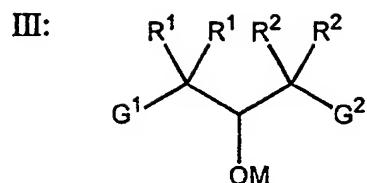
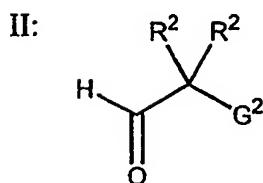
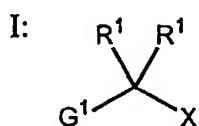
Die Reversibilität klassischer Aldolreaktionen (z. B. mit Natronlauge) führt zu mangelhafter Chemo-, Regio- und ggf. Stereoselektivität, insbesondere wenn unter thermodynamischen Bedingungen gearbeitet wird. Die übliche Säure/Base-Katalyse von Aldolreaktionen kann an Epothilonbausteinen auch anderweitige ungewollte Veränderungen bewirken, z. B., Wasser-Eliminierung aus Alkoholen, Epoxidringöffnungen, Esterspaltung etc.

30 Das Strukturelement C1–C5 der Epothilone wurde bisher nicht erfolgreich über klassische Aldolreaktionen erhalten, sondern nur über (irreversible) Allyladditionen. Nachteilig für die im Stand der Technik beschriebene Synthese ist, daß die Allylgruppe gewöhnlich bei tiefer Temperatur addiert und anschließend oxidativ zu einer Carbonylgruppe umgewandelt werden muß. Ein weiterer Nachteil ist, daß bei den bisherigen Verfahren mindestens zwei Oxidationsstufen erforderlich sind, um an C1 die Oxidationsstufe einer Carbonsäure zu erreichen, wie für Epothilone erforderlich. Allylverknüpfungen zwischen C3 und C4 weisen die vorgenannten Nachteile entsprechend auf. Es wurde deshalb nach einem Syntheseweg gesucht, der den Aufbau des Strukturelementes C1–C5 in weniger Schritten erlaubt, und worin die Funktionalität an C1 oder C5 frei wählbar ist.

Es wurde gefunden, daß eine Variante der klassischen Reformatsky-Reaktion, die Metalle und deren niedervalente Salze, bevorzugt niedervalente Übergangsmetallsalze, nutzt, es ermöglicht, C1-C5-Verbindungen vom Typ III in einfacher Weise zu erhalten, ohne das in größerem Ausmaße Retroaldolisierung beobachtet wurde. Ebenfalls wurde gefunden, daß die Reaktion aldehydselektiv verläuft, was es ermöglicht, Stoffe vom Typ II effizient umzusetzen, besonders auch solche bei denen G<sup>2</sup> ein Akzeptor des in G<sup>1</sup> genannten Typs ist. Ein besonderer Vorteil des patentgemäßen Verfahrens ist es, daß die Funktionalitäten an C1 oder C5 frei wählbar sind, und nicht, wie im Stand der Technik, durch eine Vinylgruppe vorgegeben sind.

45 Erfindungsgemäß hergestellte Strukturelemente weisen die allgemeine Strukturformel III und vorzugsweise die Formel IV auf. Die Strukturelemente III und/oder IV können vorzugsweise als Produkte oder als Zwischenprodukte in der Synthese von Wirkstoffen verwendet werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Strukturelemente III und/oder IV für die Synthese von Polyketid-Naturstoffen oder Derivaten von Polyketid-Naturstoffen, vorzugsweise für makrocyclische Wirkstoffe wie Epothilone und deren Derivate einschließlich Stereoisomeren davon, bei denen sie als C1-C16-,  
50 C1-C14- oder besonders als C1-C6-Baustein des Ringes dienen können, besonders auch in nichtracemischer Form. Ferner werden erfindungsgemäße Verbindungen mit der allgemeinen Strukturformel III und IV hergestellt, bei denen M durch PG ersetzt wurde. Diese können entsprechend Verwendung finden.

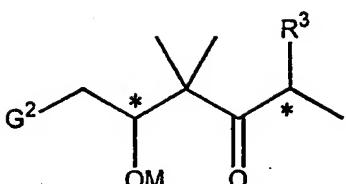
Die erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs III (Strukturelement), insbesondere jedoch solche des Typs IV, sowie deren Stereoisomere, Tautomere und stabilen Enolate, wurden ausgehend von den Ausgangsstoffen I und II über eine Reaktion vom Reformatsky-Typ mit reaktiven Metallen und Metallsalzen, bevorzugt mittels niedervalenter Übergangsmetallionen, hergestellt. Geeignete(s) Metallsalz(e) umfassen bevorzugt solche, die Gegenion(en) mit langsamer Liganden-austauschgeschwindigkeit liefern und/oder solche mit hoher Lewisacidität geben. Geeignete, übliche reaktive Metallionen umfassen  $Ti^{(II)}$ ,  $Ti^{(III)}$ ,  $Cr^{(I)}$ ,  $Cr^{(II)}$ ,  $Sm^{(II)}$ ,  $Co^{(I)}$ ,  $Fe^{(II)}$ , besonders bevorzugt Chrom(II)-verbindungen, die als Gegenion in der Reformatsky-Typ-Reaktion Chrom(III)-salze liefern.



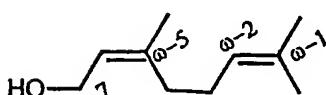
5

10

IV:

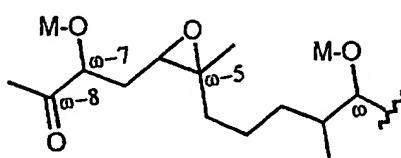


Nerol



15

V:



20

25

G<sup>1</sup>: COO-Alkyl, COO-Aryl, COO-Cycloalkyl, CO<sub>2</sub>M, CO<sub>2</sub>PG, CONH<sub>n</sub>PG<sub>2-n</sub> (n = 0-2), CONAlkyl<sub>2</sub>, COR<sup>2</sup>, COR\*, CN; und Kombinationen davon, auch solche Ester und Amide, die - z. B. über einen üblichen Spacer - mit einem von den Reagenzien durchdringbaren Polymer, speziell quellbaren Derivaten des Merrifield-Harzes verbunden sind. Bevorzugt sind CN, COO-Spacer-Polymer, CO<sub>2</sub>Alkyl, CO<sub>2</sub>M, COR\*, besonders bevorzugt COR\*. G<sup>1</sup> ist nicht - (C=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

G<sup>2</sup>: G<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>OPG, CH(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CH(O-PG)<sub>2</sub>, CH=N-PG, und Kombinationen davon; vorzugsweise COEt, CO<sub>2</sub>Alkyl, COR\*, CH(OPG)<sub>2</sub>, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)R<sup>3</sup>, besonders bevorzugt für II und III: COEt, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)R<sup>3</sup>; besonders bevorzugt für IV: CO<sub>2</sub>Alkyl, CO<sub>2</sub>M, CO<sub>2</sub>PG, COR\*.

R<sup>1</sup>: H, F, Alkyl, Vinyl, Cycloalkyl (3-7gliedrig), OAlkyl, CH<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub> (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Alkyliden, gesamt 3-7gliedrig) und Oxapirocyloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethyliden) und Spirooxiran (Oxaethyliden), besonders bevorzugt H.

R<sup>2</sup>: H, Alkyl, Vinyl, Aryl, CH<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub> (n = 0-3), Cycloalkyl (3-7-gliedrig), OAlkyl, Oxa-cycloalkyl (3-7gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Alkyliden, gesamt 3-7gliedrig) und Oxapirocyloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethyliden) und Spirooxiran (Oxaethyliden), besonders bevorzugt Methyl und Spirocyclopropyl (Ethyliden).

R<sup>3</sup>: H, X, oder ω-gebundenes Nerol, Geraniol, Nerylacetone und Geranylacetone, und deren Derivate, besonders solche, die ganz oder teilweise hydriert oder oxidiert sind, vorzugsweise zum Epoxid und ω-, ω-7 oder ω-8-Alkohol, oder in denen die primäre Alkoholfunktion in einen Aldehyd oder eine Gruppe X überführt oder in üblicher Weise geschützt wurde, und Kombinationen davon. Bevorzugt sind für C1-C16-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate: ω-5/ω-6-Epoxide und ω-Alkohole, auch in Kombination; besonders bevorzugt solche vom Typ V und solche mit einer dem Epothilon B entsprechenden Stereochemie. Bevorzugt für C1-C14-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate: ω-Alkohole des Geraniols und Nerols und deren Derivate, insbesondere jedoch die ω-Alkohole des ω-1/ω-2 hydrierten Geraniols und Nerols und deren Derivate.

M: H; Metalle (als Kationen), dabei vorzugsweise Cr, Zn, Li, Na, K, Mg, Mn, Fe, In, Sm, Co, Ti, besonders bevorzugt Cr(III); nichtmetallische Kationen, dabei vorzugsweise Ammonium-, Alkylammoniumionen und Pyridiniumionen und deren Derivate; und Kombinationen aller genannten Kationen und des Protons.

PG: Geeignete Schutzgruppen sind: Allyl, Benzyl, Methyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Silyl, Cr(III); und - überwiegend für Alkoholfunktionen - auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl und Benzoyl und deren Derivate, und Borylgruppen, speziell solche die als Substituenten Aryl, Alkyl, OAlkyl oder reaktive Substituenten X tragen, wobei letztere auch ringschließend mit G<sup>1</sup> oder G<sup>2</sup> reagieren können, besonders auch unter Enolisierung der Ketogruppe in Verbindungen des Typs IV. Bei III und IV ebenfalls solche Schutzgruppen, die G<sup>1</sup> und 3-Hydroxygruppe gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylenderivate, Cr(III). Weitere für das patentgemäß beanspruchte Verfahren geeignete Schutzgruppen sind aus GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6) bekannt, auf die ausdrücklich Bezug genommen wird. Auch Kombinationen der genannten Schutzgruppen.

R\*: Patentgemäß verwendbare chirale Reste und Auxiliare, bei Ketonen vorzugsweise 1-Alkylbenzyl oder 1-Alkoxybenzyl, bei Estern, Amiden und Imiden vorzugsweise 1-Alkylbenzylamino oder 1-Alkylbenzyloxy-, Lactat- und Mandelatderivate, Monoterpenderivate (z. B. Oppolzer-Sultam, 8-Arylmenthyloxy etc.) oder N-gebundene Oxazolidone (Evans-Typ-Auxiliare), besonders bevorzugt 4-substituierte Oxazolidinone, jeweils in enantiomerenreiner, enantiomerenangereicherter oder racemischer Form, auch in Kombinationen. Ferner übliche patentgemäß verwendbare chirale Reste und Auxiliare, wie sie z. B. in CHEM. REV., HEFT 92/5 (1992), zu finden sind.

X: Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, O-Alkylp-

BEST AVAILABLE COPY

phosphat, besonders bevorzugt Cl und Br.

Alkyl bezeichnet Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit 1-7 Kohlenstoffatomen; Aryl bezeichnet Phenyl-, Benzyl und deren Derivate mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; und Kombinationen davon.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen des Typs III weisen üblicherweise wenigstens einen Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zur Alkoholfunktion auf, der nicht Wasserstoff ist. Vorzugsweise haben sie jedoch zwei derartige Substituenten; besonders vorzugsweise am selben  $\alpha$ -Kohlenstoff, d. h. es gibt ein quartäres Zentrum in  $\alpha$ -Stellung zur Alkoholfunktion; und eine Akzeptorgruppe des Typs  $G^1$  in  $\beta$ -Stellung, so daß eine Retroaldolreaktion, besonders unter Basen- oder Säurekatalyse, eintreten kann, wenn die Alkoholgruppe nicht geschützt ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen des Typs IV in geschützter und ungeschützter Form, insbesondere solche, bei denen  $R^3 \neq H$  ist und besonders bevorzugt solche, die sich von den unter  $R^3$  genannten Prenylverbindungen und ihren Derivaten ableiten, vorzugsweise die unter  $R^3$  hervorgehobenen.

Verbindungen des Strukturelementes des Typs III lassen sich darstellen, indem Metalle oder niedervalente Metallverbindung, bevorzugt letztere, besonders bevorzugt Cr(II)-verbindungen, und Zusatzstoffe im Lösemittel gelöst oder suspendiert werden. Bei geeigneter Reaktivität kann auf Zusatzstoffe oder Lösemittel verzichtet werden. Dann werden Verbindung II, vorzugsweise solche bei denen die Aldehydgruppe im gewählten Lösemittel nicht als Enolform vorliegt, besonders vorzugsweise solche, die keine derartige Enolform bilden können, und Verbindungen I zusammen oder nacheinander, bevorzugt in der angegebenen Reihenfolge, zugegeben. Die Zugabe kann pur oder in Lösemitteln derart erfolgen, daß die Reaktion kontrolliert abläuft. Die Reaktion erfolgt bevorzugt unter Wasser- und Sauerstoffausschluß, z. B. unter Schutzgas. Auch ist es möglich, invers vorzugehen (Zugabe des Metallsalzes zu II und I). Ferner wurde gefunden, daß die Herstellung des Ausgangsstoffes I über bekannte Acylierungsreaktionen, bevorzugt zur Darstellung chiraler Verbindungen I, besonders bevorzugt N-(2-Bromacyl)-oxazolidinon-Derivate vom Evans-Typ, auch im Eintopfverfahren mit der Darstellung von III erfolgen kann, was überraschend eine weitere erhebliche Vereinfachung darstellt. Der Fortgang der Reaktion wird mit geeigneten Methoden, z. B. Dünnschichtchromatographie, verfolgt. Die Reaktion ist normalerweise nach 2 Tagen, üblicherweise nach etwa 12 Stunden oder kürzerer Zeit abgeschlossen und wird dann hydrolysiert. Das Metallsalz kann in oxidiertener Form zurückgewonnen und recycelt werden.

Als niedervalente Metalle und Metallionen eignen sich neben Li, Mg, Zn, In, Mn und Fe, vor allem folgende Metallionen: Ti(II), Ti(III), Cr(I), Cr(II), Sm(II), Co(I), Fe(II) z. B. in Form eines üblichen anorganischen oder organischen Salzes, besonders sind dies Halogenide, Sulfate, Sulfonate, Alkanoate; oder Organometallverbindungen, besonders Cyclopentadienyl- und Phenylkomplexe; oder festphasen- oder polymergebundene Salze, auch auf anorganischer Basis; auch in Kombinationen. Vorzugsweise werden jedoch Cr(II)-Verbindungen, besonders bevorzugt Chlorid, Bromid, Acetat, Sulfat und polymergebundene Chromionen eingesetzt.

Metalle bedürfen gegebenenfalls der üblichen Aktivierung. Polymergebundene Salze können nicht in Kombination mit polymergebundenen I oder II verwendet werden. Die Reaktion benötigt 2 Äquivalente des Metallions, vorzugsweise wird es jedoch im Überschuß (1.1 – bis 5-fach) eingesetzt, bevorzugt 2,5 Äquivalente. Chrom(II)salze können dabei in bekannter Weise auch *in situ* durch Reduktion von Cr(III)salzen, z. B. mit LiAlH<sub>4</sub>, Zink, Wasserstoff, Kohlenmonoxid oder elektrochemisch, erzeugt werden, gewöhnlich jedoch nicht in Gegenwart von I oder II. In besonderen Fällen können substöchiometrische Mengen des niedervalenten Metalles eingesetzt werden, wenn ein weiteres selektives Reduktionsmittel zugesetzt wird oder das Metallion chemoselektiv elektrochemisch reduziert wird, vorzugsweise verwendet man metallisches Eisen oder Mangan in ihren verschiedenen Formen, besonders vorzugsweise Zink.

Als Lösemittel eignen sich Kohlenwasserstoffe (Alkane, Benzol und alkylierte Derivate), Ether, Methylenchlorid, Chloroform, chlorierte Aromaten, Alkohole, Ketone, Dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-Dialkylcarbonsäureamide, Sulfolan, DMPU, Glymes, Alkyl- und Arylnitrile, Carbonsäureester, tertiäre Amine und Mischungen davon, vorzugsweise Methyl-tert.-butylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glymes, Sulfolan, DMSO, Ketone bis C<sub>5</sub>, Dimethylformamid und -acetamid oder Acetonitril oder Mischungen davon. Vorzugsweise sollten möglichst wasserfreie Lösemittel eingesetzt werden.

Als Zusätze dienen Katalysatoren und Modifikatoren, die der Reaktionsmischung zugefügt werden können, vorzugsweise in wasserfreien Zustand. Vorteilhaft werden als solche verwendet: (a) Iodide (M<sup>+</sup>I<sup>-</sup>); (b) nicht reduzierbare gebräuchliche Lewissäuren, z. B. Lithiumsalze, Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, die auch *in situ* bei der Bildung reduzierender Metallsalze mit LiAlH<sub>4</sub> entstehen können (s. o.); (c) Nickel(II)salze und nukleophile, redoxaktive Metallkomplexe, z. B. Vitamin B<sub>12</sub> und vergleichbare synthetische Co-komplexe, bevorzugt in amidischen Lösungsmitteln und Sulfolan; (d) Komplexierende Liganden, insbesondere auch chirale, besonders bidentate, und weitere patentgemäß einsetzbare Liganden wie sie aus BRUNNER/ZETTELMEIER 1993 (Handbook of Enantioselective Catalysis, ISBN 3-527-29068-0) bekannt sind; und Kombinationen aller genannten Zusätze. Vorzugsweise verwendet werden Lithiumiodid, Natriumiodid, Aluminiumchlorid, Vitamin B<sub>12</sub>, Kobaltphtalocyanin, besonders bevorzugt Lithiumiodid. Zusätze des Typs (a), (b) und (c) werden üblicherweise katalytisch mit bis zu 33 mol% eingesetzt, vorzugsweise mit 0.05–10 mol%, besonders vorzugsweise mit 0.1–5 mol%. Reaktive Lewissäuren werden mit dem festen niedervalentem Salz bevorzugt vor Zugabe des Lösemittels vermischt, wobei eine höhere Stabilität des Lösemittels gegenüber der Lewissäure resultieren kann.

Der Temperaturbereich der Reaktion beträgt -80°C bis +140°C, vorzugsweise oberhalb von 0°C, bevorzugt bei Raumtemperatur, besonders bevorzugt 15°C bis 65°C. Die Reaktion mit den besonders erwähnten Übergangsmetallionen, vorzugsweise des Chrom(II), zeichnet sich dadurch aus, daß sie auch bei Raumtemperatur oder darüber hinaus überwiegend kinetisch kontrollierte Produkte liefert, (d. h. oft im Gegensatz zu Reaktionen entsprechender Zink- oder Alkalienolate, die unter denselben Bedingungen thermodynamische Mischungen liefern können), und daß Folgereaktionen des Produktes (z. B. Isomerisierungen, Eliminierungen etc.) gewöhnlich seltener erfolgen.

Die Reaktion zeichnet sich ferner dadurch aus, daß bei Verbindungen der Formel II mit  $G^2 = G^1$ , besonders solche mit  $G^2 = (C=O)-R$ , eine hohe Aldehydselektivität vorliegt, d. h. bei 2 elektrophilen Aczeptoren in 11, erfolgt die Umsetzung

vorzugsweise zu Stoffen der Formel III. Die Gruppenselektivitäten sind vorzugsweise größer 10 : 1 hinsichtlich des gewünschten Produktes III, besonders vorzugsweise sogar größer 30 : 1 für beispielsweise mit Chromionen erhaltene Stoffe III.

Die relative Stereochemie der beispielsweise mit Chromionen erhaltenen Stoffe III ist häufig invers zu derjenigen, die mit entsprechenden Lithium- oder Zinkenolaten zu erwarten wäre (like statt unlike und umgekehrt). Dies gilt für die einfache Diastereodifferenzierung als auch für die auxiliargesteuerte. Besonders beansprucht wird die Reaktion von Verbindungen I [ $R^1 = H$ ,  $G^1 = CN, COOR^2, CONR^2, COR^*$ ], dabei besonders bevorzugt solche von patentgemäß geeigneten nichtracemischen 4-substituierte N-(2-Bromacetyl)-oxazolidinonen mit II [ $R^2 = CH_3$ ,  $G^2 = C(=O)C_2H_5$ ] zu nichtracemischen Verbindungen IV [ $M = Cr(III)$  bzw.  $H$ ], bevorzugt mit Chrom(II)salzen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die funktionellen Gruppen der Verbindung des Typs III, vorzugsweise des Typs IV, in ihre geschützte Form übergeführt ( $M = PG$ ). Geeignete Schutzgruppen sind: Benzyl, Methyl, aktivierte Methylenederivate wie Methoxymethyl, Silyl; und, vornehmlich für Alkohol funktionen, auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl und Benzoyl und deren Derivate, und Borylgruppen, speziell solche die als Substituenten Aryl, Alkyl, OAlkyl oder reaktive Substituenten X tragen, wobei letztere auch ringschließend mit  $G^1$  oder  $G^2$  reagieren können, besonders auch unter Enolisierung der Ketogruppe in Verbindungen der Formel IV. Bei Stoffen der Formeln III und IV ebenfalls solche Schutzgruppen, die  $G^1$  und 3-Hydroxygruppe gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylenderivate. Weitere für das erfindungsgemäß beanspruchte Verfahren geeignete Schutzgruppen sind aus GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6) bekannt, auf die ausdrücklich Bezug genommen wird.

### Beispiele



### Beispiel 1

#### 5,5-Dimethoxy-2,2-dimethyl-3-hydroxypentansäuremethylester

In 7.2 ml sauerstoff- und wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) unter Argon 552 mg Chrom(II)chlorid (Fa. Strem), 24 mg Lithiumiodid, 234 mg II ( $R^2 = H$ ,  $G^2 = CH(OCH_3)_2$ ), 326 mg I ( $R^1 = CH_3$ ,  $G^1 = COOCH_3$ ,  $X = Br$ ) 1h gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel isoliert man 260 mg III ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $G^1 = COOCH_3$ ,  $G^2 = CH(OCH_3)_2$ ,  $M = H$ ).

### Beispiel 2

#### Nichtracemisches N-(5',-Dimethoxy-2',2'-dimethyl-3'-hydroxypentanoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on

In 4.5 ml sauerstoff- und wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) unter Argon 348 mg Chrom(II)chlorid (Fa. Strem), 15 mg Lithiumiodid, 147 mg II ( $R^2 = H$ ,  $G^2 = CH(OCH_3)_2$ ), 369 mg I ( $R^1 = CH_3$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_2CHCH_2Ph$ ,  $X = Br$ ) 2h gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel isoliert man 312 mg III ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_1CHCH_2Ph$ ,  $G^2 = CH(OCH_2)_2$ ,  $M = H$ ).

### Beispiel 3

#### Nichtracemisches N-(4',4'-Dimethyl-3'-hydroxy-5-oxo-heptanoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on.

In 6.0 ml sauerstoff- und wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) unter Argon 453 mg Chrom(II)chlorid (Fa. Strem), 20 mg Lithiumiodid, 208 mg II ( $R^2 = CH_3$ ,  $G^2 = COCH_2CH_3$ ), 438 mg I ( $R^1 = H$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_2CHCH_2Ph$ ,  $X = Br$ ) 4h gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel isoliert man 310 mg IV ( $R^3 = H$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_2CHCH_2Ph$ ,  $M = H$ ).

### Patentansprüche

1. Strukturelement, insbesondere geeignet als Baustein für die Synthese von Epothilonen und deren Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel III ist,

5

10

15

20

25

30

35

40

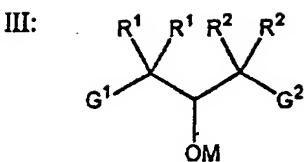
45

50

55

65

BEST AVAILABLE COPY



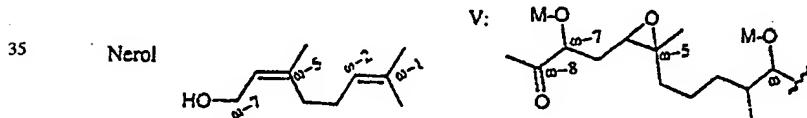
10  $G^1$ : COO-Alkyl, COO-Aryl, COO-Cycloalkyl,  $CO_2M$ ,  $CO_2PG$ ,  $CONH_pPG_{2-n}$  ( $n = 0-2$ ), CONAlkyl<sub>2</sub>, COR<sup>2</sup>, COR\*, CN; und Kombinationen davon, auch solche Ester und Amide, die - z. B. über einen üblichen Spacer - mit einem von den Reagenzien durchdringbaren Polymer, speziell quellbaren Derivaten des Merrifield-Harzes verbunden sind. Bevorzugt sind CN, COO-Spacer-Polymer,  $CO_2Alkyl$ ,  $CO_2M$ , COR\*, besonders bevorzugt COR\*, wobei  $G^1$  nicht  $-(C=O)C(CH_3)_3$  ist;

15  $G^2$ :  $G^1$ ,  $CH_2OR^2$ ,  $CH_2OPG$ ,  $CH(OR^2)_2$ ,  $CH(O-PG)_2$ ,  $CH=N-PG$ ; und Kombinationen davon; vorzugsweise COEt,  $CO_2Alkyl$ , COR\*,  $CH(OPG)_2$ ,  $C=(O)C(CH_3)R^3$ , besonders bevorzugt für II und in: COEt,  $C=(O)C(CH_3)R^3$ ; besonders bevorzugt für IV:  $CO_2Alkyl$ ,  $CO_2M$ ,  $CO_2PG$ , COR\*;

20  $R^1$ : H, F, Alkyl, Vinyl, Cycloalkyl (3-7-gliedrig), OAlkyl,  $CH_nF_{3-n}$  ( $n = 0-3$ ), Oxacycloalkyl (3-7-gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2  $R^2$  = Alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig) und Oxaspirocycloalkyl (2  $R^2$  = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethyliden) und Spirooxiran (Oxaethyliden), besonders bevorzugt H;

25  $R^2$ : H, Alkyl, Vinyl, Aryl,  $C_nF_{3-n}$  ( $n = 0-3$ ), Cycloalkyl (3-7-gliedrig), OAlkyl, Oxacycloalkyl (3-7-gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2  $R^2$  = Alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig) und Oxaspirocycloalkyl (2  $R^2$  = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethyliden) und Spirooxiran (Oxaethyliden), besonders bevorzugt Methyl und Spirocyclopropyl (Ethyliden);

30  $R^3$ : H, X, oder  $\omega$ -gebundenes Nerol, Geraniol, Nerylaceton und Geranylacetone, und deren Derivate, besonders solche, die ganz oder teilweise hydriert oder oxidiert sind, vorzugsweise zum Epoxid und  $\omega$ -,  $\omega$ -7 oder ( $\omega$ -8-Alkohol, oder in denen die primäre Alkoholfunktion in einen Aldehyd oder eine Gruppe X überführt oder in üblicher Weise geschützt wurde, und Kombinationen davon; bevorzugt sind für C1-C16-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate:  $\omega$ -5/ $\omega$ -6-Epoxide und  $\omega$ -Alkohole, auch in Kombination; besonders bevorzugt solche vom Typ V und solche mit einer dem Epothilon B entsprechenden Stereochemie; bevorzugt für C1-C14-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate:  $\omega$ -Alkohole des Geraniols und Nerols und deren Derivate, insbesondere jedoch die  $\omega$ -Alkohole des  $\omega$ -1/ $\omega$ -2 hydrierten Geraniols und Nerols und deren Derivate;



40 M: H; Metalle (als Kationen), dabei vorzugsweise Cr, Zn, Li, Na, K, Mg, Mn, Fe, In, Sm, Co, Ti, besonders bevorzugt Cr(III); nichtmetallische Kationen, dabei vorzugsweise Ammonium-, Alkylammoniumionen und Pyridiniumionen und deren Derivate; und Kombinationen aller genannten Kationen und des Protons;

45 R\*: verwendbare chirale Reste und Auxiliare umfassen, bei Ketonen vorzugsweise 1-Alkylbenzyl oder 1-Alkoxybenzyl, bei Estern, Amiden und Imiden vorzugsweise 1-Alkylbenzylamino oder 1-Alkylbenzyloxy-, Lactat- und Mandelatderivate, Monoterpenderivate (z. B. Oppolzer-Sultam, 8-Arylmethoxy etc.) oder N-gebundene Oxazolidone (Evans-Typ-Auxiliare), besonders bevorzugt 4-substituierte Oxazolidinone, jeweils in enantiomerenreiner, enantiomerenreicher oder racemischer Form, auch in Kombinationen; und übliche verwendbare chirale Reste und Auxiliare;

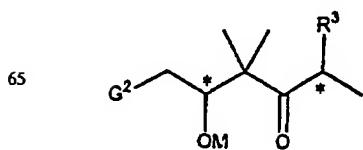
50 X: Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, O-Alkylphosphat, besonders bevorzugt Cl und Br;

55 Alkyl bezeichnet Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit 1-7 Kohlenstoffatomen;

Aryl bezeichnet Phenyl-, Benzyl und deren Derivate mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; und Kombinationen davon.

55 2. Strukturelement nach Anspruch 1, wobei ein Substituent in  $\alpha$ -Stellung zur Alkoholfunktion nicht Wasserstoff ist, vorzugsweise sind jedoch zwei derartige Substituenten nicht Wasserstoff, besonders vorzugsweise befinden sich diese am selben  $\alpha$ -Kohlenstoff d. h. ein Strukturelement mit wenigstens einem quartären Zentrum in  $\alpha$ -Stellung zur Alkoholfunktion; und einer Akzeptorgruppe des Typs  $G^1$  in  $\beta$ -Stellung, so daß eine Retroaldolreaktion, besonders unter Basen- oder Säurekatalyse, eintreten kann, wenn die Alkoholgruppe nicht geschützt ist.

60 3. Strukturelement nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel IV

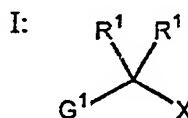


ist, wobei G<sup>2</sup> vorzugsweise G<sup>1</sup> ist.

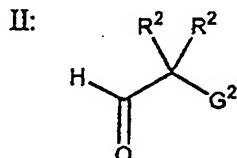
4. Strukturelement nach Anspruch 1 bis 3, wobei R<sup>3</sup> ≠ H ist, vorzugsweise solche, die sich von den unter R<sup>3</sup> genannten Prenylverbindungen und ihren Derivaten ableiten, vorzugsweise die unter R<sup>3</sup> hervorgehoben.

5. Strukturelement nach einer der Ansprüche 1 bis 4, wobei M gleich PG, und PG = Schutzgruppe = Allyl, Benzyl, Methyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Silylderivate, Cr(III); und – überwiegend für Alkoholfunktionen – auch Acyl, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl und Benzoyl und deren Derivate, und Borylgruppen, speziell solche die als Substituenten Aryl, Alkyl, OAlkyl oder reaktive Substituenten X tragen, wobei letztere auch ringschließend mit G<sup>1</sup> oder G<sup>2</sup> reagieren können, besonders auch unter Enolisierung der Ketogruppe in Verbindungen des Typs IV, umfaßt; bei III und IV ebenfalls solche Schutzgruppen, die G<sup>1</sup> und 3-Hydroxygruppe gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylderivate, Cr(III); weitere übliche Schutzgruppen; und Kombinationen der vorgenannten Schutzgruppen.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel I



mit der Verbindung der Formel II



in Gegenwart eines oder mehrerer Metalle und/oder Metallsalze, gegebenenfalls unter Zusatz von Lösemitteln, Katalysatoren und/oder Modifikatoren zur Reaktion bringt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Reaktionstemperatur -80°C bis +140°C umfaßt, vorzugsweise oberhalb von 0°C, bevorzugt bei Raumtemperatur, besonders bevorzugt 15°C bis 65°C.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, wobei geeignete Metalle vorzugsweise Li, Mg, Zn, In, Mn und Fe, auch in aktiver Form, umfassen; und geeignete Metallsalze vorzugsweise anorganische oder organische Salze und/oder Komplexe oder Organometallverbindungen der Metallionen Ti(II), Ti(III), Cr(I), Cr(II), Sm(II), Co(II) und Fe(II) umfassen, insbesondere als Halogenid, Sulfat, Sulfonat, Alkanoat; Cyclopentadienylat und Phenylat, oder festphasen- oder polymergebunden; auch in Kombinationen; besonders vorzugsweise ist eine Cr(II)-Verbindung als Chlорid, Bromid, Acetat, Sulfat oder polymergebunden einsetzbar.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei geeignete Katalysatoren Iodide; nicht reduzierbare gebräuchliche Lewissäuren, z. B. Lithiumsalze, Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, die auch in situ bei der Bildung reduzierender Metallsalze mit LiAlH<sub>4</sub> entstehen können; Nickel(II)salze und nukleophile, redoxaktive Metallkomplexe, z. B. Vitamin B<sub>12</sub> und vergleichbare synthetische Co-komplexe, bevorzugt in amidischen Lösungsmitteln und Sulfolan; umfassen; bevorzugt werden bis zu 33 mol% des wasserfreien Katalysators eingesetzt, vorzugsweise mit 0.05–10 mol%, besonders vorzugsweise mit 0.1–5 mol%; reaktive Lewissäuren werden gegebenenfalls mit dem festen niedervalenten Salz bevorzugt vor Zugabe des Lösemittels vermischt

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei Modifikatoren Iodide (M I), nicht reduzierbare gebräuchliche Lewissäuren, z. B. Lithiumsalze, Aluminiumchlorid, Bortrifluorid; komplexierende Liganden, insbesondere auch chirale, besonders bidentate, und andere übliche verwendbare Liganden; sowie Kombinationen aller genannten Zusätze, vorzugsweise in wasserfreien Zustand, umfassen; besonders vorzugsweise wasserfreies Lithiumiodid, Natriumiodid und Aluminiumchlorid.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 10, wobei Lösemittel Kohlenwasserstoffe (Alkane, Benzol und alkylierte Derivate), Ether, Methylchlorid, Chloroform, chlorierte Aromaten, Alkohole, Ketone, Dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-Dialkylcarbonsäureamide, Sulfolan, DMPU, Glymes, Alkyl- und Arylnitrile, Carbonsäureester, tertiäre Amine und Mischungen davon, vorzugsweise jedoch Methyl-tert.-butylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glymes, Sulfolan, DMSO, Ketone bis C<sub>5</sub>, Dimethylformamid und -acetamid oder Acetonitril oder Mischungen davon, umfassen; besonders vorzugsweise sind möglichst wasserfreie Lösemittel einzusetzen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 6 bis 11, bei denen ein oder mehrere Metallsalze durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel in eine für das Verfahren verwendbare Oxidationsstufe übers wird; vorzugsweise erfolgt die Reaktion in situ oder gegebenenfalls der eigentlichen Reaktion vorhergehend.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei geeignete Reduktionsmittel vorzugsweise elektrochemische Verfahren, Lithiumaluminiumhydrid und vergleichbare Hydride, metallisches Eisen oder Mangan in ihren verschiedenen Formen, besonders vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid und Zink umfassen.

BEST AVAILABLE COPY

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

BEST AVAILABLE COPY